

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandre S. LITTNER

Né le 8 août 1909, à Budapest (Hongrie)

LA FIÈVRE DU NEUVIÈME JOUR

SANS ÉRUPTION

AU COURS DU

TRAITEMENT PAR LES ARSENICAUX

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Alexandre S. LITTNER

Né le 8 août 1909, à Budapest (Hongrie)

LA FIÈVRE DU NEUVIÈME JOUR

SANS ÉRUPTION

AU COURS DU

TRAITEMENT PAR LES ARSENICAUX

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Faible témoignage de ma profonde
affection.*

A MES FRÈRES

Bien fraternellement.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu nous faire le très grand
honneur de présider notre thèse.
Hommage respectueux.*

A MON CHER MAITRE

M. LE DOCTEUR G. MILIAN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a suggéré le sujet de cette thèse
et nous en a facilité l'exécution.*

A MON GRAND AMI

M. LE PROFESSEUR BARTHA

Ancien secrétaire d'Etat de la Hongrie

*Faible témoignage de ma vive gratitude
pour l'affectueuse amitié dont il m'a
entouré.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE PARIS

A M. LE DOCTEUR N. LEFKOVITSCH

En souvenir de notre amitié.

LA FIÈVRE DU NEUVIÈME JOUR

SANS ÉRUPTION

AU COURS DU

TRAITEMENT PAR LES ARSENICAUX

AVANT-PROPOS

Depuis la découverte de l'action spirillicide du salvarsan, la question de l'arsénobenzol a motivé de nombreuses publications. Les novateurs de cette pratique thérapeutique, vulgarisée aujourd'hui, ont signalé les diverses réactions que peut présenter l'organisme humain sous l'influence de ce médicament, administré par voie intra-veineuse.

C'est M. Milian qui a attiré le premier l'attention sur l'importance de prendre régulièrement la température des malades injectés. Dès 1913, il donnait les signes différentiels entre la température spécifique due à une réaction de Herxheimer et la température d'intolérance ; en 1919, d'une part, il indiquait l'importance que peut avoir la température comme signe révélateur d'intolérance. D'autre part, il découvrait les éruptions du neuvième jour et les attribuait au biotropisme.

C'est dans le service de M. Milian et sur ses indications que nous avons étudié la fièvre du neuvième jour, sans éruption, chez les sujets syphilitiques soumis au traitement par le novarsénobenzol.

Avant d'entreprendre l'élaboration de ce modeste travail, nous voulons témoigner notre profonde reconnaissance à M. Milian qui nous a suggéré le sujet de cette thèse, nous a fait bénéficier de ses conseils et a bien voulu nous faciliter l'accès de son service à l'Hôpital Saint-Louis.

INTRODUCTION

Dans notre thèse nous allons décrire la fièvre du neuvième jour, sans éruption, au cours du traitement par les arsenicaux ; son étiologie, ses symptômes (formes cliniques), son évolution, son pronostic. Nous verrons la conduite à tenir et enfin nous exposerons les différentes théories qui peuvent entrer en ligne de compte en ce qui concerne sa pathogénie.

Les constatations et les conclusions de notre thèse résultent d'un travail de six mois que nous avons consacré à son étude sur 36 malades et observations.

ÉTIOLOGIE

La fièvre du neuvième jour s'observe plus souvent chez l'homme que chez la femme. Sur 36 observations recueillies, il y en a 24 d'hommes et 12 de femmes seulement. C'est-à-dire 66,5 % d'hommes et 33,5 % de femmes. Le sexe a-t-il une certaine influence sur l'apparition de la fièvre du neuvième jour ?

Par contre, l'âge ne l'influence nullement. Nous la voyons apparaître avec une fréquence égale chez les sujets jeunes (15 à 20 ans), chez les adultes (20 à 50 ans) et chez les vieillards (au-dessus de 50 ans). Nous devons remarquer cependant que nous ne possédons que 3 observations sur les malades âgés de plus de 50 ans ; c'est dû à ce qu'on fait beaucoup plus

rarement du novarsénobenzol aux vieillards qu'aux adultes et c'est parce que les accidents syphilitiques présentés par les adultes nécessitent, dans la majorité des cas, un traitement plus énergique que les manifestations syphilitiques des vieillards.

Dans la presque totalité des cas, il s'agit de malades soignés pour la première fois par le novarsénobenzol. Est-ce un facteur de première importance ? Est-ce une coïncidence ? Nous ne faisons que constater le fait : il n'y a que 5 % de malades ayant subi déjà antérieurement une ou plusieurs cures arsénobenzo-liquies.

Dans les antécédents de ces malades, nous retrouvons fréquemment des angines ; nombreux de ces malades sont sujets aux amygdalites. De même, les sujets qui présentent une poussée d'arthrite au cours du traitement en ont déjà fait auparavant. C'est un point capital, sur lequel nous reviendrons dans le chapitre où nous discuterons la pathogénie de la fièvre du neuvième jour.

FORMES CLINIQUES

La fièvre du neuvième jour au cours du traitement par le novar (1) se présente sous différentes formes cliniques. Nous allons décrire d'abord celle que l'on rencontre le plus souvent, nous passerons ensuite en revue les autres formes.

1. Nous allons remplacer quelquefois le mot : novarsénobenzol par : novar.

A. — FIÈVRE DU NEUVIÈME JOUR ACCOMPAGNÉE D'ANGINE.

Le malade vient consulter pour une lésion cutanée ou autre. A l'examen clinique, on constate sa nature syphilitique. On pratique une prise de sang dont l'analyse confirme le diagnostic clinique.

Comme il s'agit le plus souvent de lésions syphilitiques en pleine activité, on met le malade au traitement arsenical (1).

La première dose est bien supportée en général, bien que le malade puisse faire une poussée de température plus ou moins importante dans les heures qui suivent l'injection, mais qui, en général, n'a aucune signification dans le cas qui nous intéresse pour le moment.

Ces réactions thermiques à la suite de l'injection du 914, en particulier le jour de l'injection, s'observent beaucoup plus souvent dans le service de M. Milian que dans les autres services ; et c'est parce que ce jour-là, la température est prise toutes les trois heures, tandis que, dans la plupart des autres services, on ne la prend que deux fois dans la journée, comme les autres jours.

Les quatre jours qui suivent, le malade reste au

1. Dans le service de M. Milian, on commence la cure arsenicale par une injection intra-veineuse de 0,30 gr. de novar ; à la deuxième injection, on augmente la dose de 0,15 gr., à la troisième également de 0,15 et ainsi de suite. La dose maxima et la quantité totale du médicament sont réglées pour la cure comme ailleurs. L'administration du novar a ceci de particulier dans le service de M. Milian que chaque centigramme de médicament est dilué dans un centimètre cube de sérum physiologique. Ainsi, par exemple, 0,30 gr. sont dilués dans 30 cmc. de sérum.

Toutes les formes cliniques que nous décrirons s'observent au cours des traitements arsenicaux, que le médicament soit administré par voie buccale, musculaire ou veineuse.

repos. Le cinquième, on lui fait une deuxième injection, qu'il supporte en général très bien. Pourtant quelques-uns font une poussée de fièvre, allant jusqu'à 40° quelquefois, 6 ou 9 heures après l'injection. Mais le sixième jour tout est rentré dans l'ordre. Le neuvième jour après la première injection, quelques troubles généraux inquiètent le malade (1).

Il se produit une réaction fébrile qui peut atteindre les environs de 39° et 40° avec frissons, céphalée, visage congestionné, pouls rapide, quelques vomissements bilieux et diarrhée. Le dixième jour, les symptômes généraux persistent et le malade se plaint de *maux de gorge*.

A l'examen clinique, on constate :

- une angine simple avec rougeur diffuse de la gorge ;
- ou une amygdalite avec des cryptes remplies de pus ;
- ou une angine pultacée caractéristique.

L'examen bactériologique du prélèvement montre souvent des staphylocoques et des streptocoques.

Le onzième jour en général, les symptômes généraux sont moins accentués : la température est descendue, les vomissements et la diarrhée ont disparu.

1. « Quand nous disons le neuvième jour, c'est quelquefois le huitième ou le dixième, mais dans la majorité des cas c'est au neuvième jour qu'apparaissent ces phénomènes généraux. La date d'apparition est fonction du temps et non de la dose du médicament, ni du nombre des injections. » (Milian, *Le Biotropisme*.) Ajoutons à cela que la date d'apparition n'est pas fonction de la voie d'introduction du médicament non plus, puisque les accidents se présentent aussi bien après l'administration intra-veineuse que buccale ou intra-musculaire.

L'angine peut persister encore pendant deux ou trois jours mais, dans la plupart des cas, le douzième ou le treizième jour, tous les symptômes ont disparu définitivement.

La dose du médicament administrée le lendemain de la disparition des accidents est parfaitement bien supportée.

Nous avons décrit ci-dessus une forme clinique un peu schématique. Nous devons ajouter à cette description que, dans certains cas, les signes généraux peuvent apparaître dès le sixième jour, comme aussi bien le dixième. L'angine elle-même peut apparaître le huitième, voire même le septième jour ; ou, au contraire, elle peut tarder jusqu'au onzième jour. Les signes généraux et l'angine elle-même peuvent durer jusqu'aux quinzième et seizième jour. Mais ces cas-là sont plutôt rares ; et, dans la grande majorité des cas, la fièvre du neuvième jour, avec angine, se déroule telle que nous l'avons décrite plus haut.

B. — FORME PURE DE LA FIÈVRE DU NEUVIÈME JOUR.

La forme clinique la plus souvent observée est celle qui est accompagnée d'une angine dont nous avons donné la description dans le chapitre précédent.

La forme pure se caractérise de la façon suivante : le malade syphilitique est soumis au traitement arsenical. Le huitième jour du traitement, le malade est pris brusquement par les troubles suivants :

Température entre 39° et 40°, céphalée violente, nausées très intenses, suivies ou non de vomissements bilieux ou alimentaires, se répétant plusieurs

fois au cours de la journée. Le pouls est rapide, mais bien frappé ; la face est congestionnée.

A l'examen clinique, on ne trouve aucun signe qui permette de faire un diagnostic clinique quel qu'il soit.

Le malade, en dehors de la céphalée, ne peut spécifier aucune douleur localisée.

Le lendemain (9^e jour), tous ces symptômes persistent, deviennent plus accentués, sauf les vomissements, qui disparaissent souvent déjà ce jour-là. Les jours suivants la température tombe brusquement au-dessous de 37° (quelquefois en lysis) ; la céphalée disparaît, ainsi que les nausées et les vomissements. Le pouls est normal.

On peut lui faire la troisième injection de novar. Il peut arriver, bien que rarement, que le malade fasse une poussée thermique avec le cortège de symptômes énumérés plus haut, après la première dose de médicament qu'on lui administre après la disparition des symptômes.

C. — OTITE INTERTHÉRAPEUTIQUE DU NEUVIÈME JOUR.

Cette forme s'observe beaucoup plus rarement que les deux autres que nous venons de décrire. Nous n'en avons trouvé que deux cas sur les 36 observations et malades que nous avons étudiés.

Le septième jour après le début du traitement arsenical, qu'ils supportaient très bien jusqu'à ce jour, ils sont pris brusquement par des céphalées frontales très intenses sans aucun autre signe.

Le neuvième jour, la température monte aux environs de 40°. Ils présentent un écoulement purulent

par l'oreille, dont l'examen décèle l'existence d'une otite moyenne purulente.

L'écoulement et la fièvre persistent pendant quatre ou cinq jours. La température descend en lysis, l'écoulement disparaît de même.

La cure arsenicale, qu'on suspendait pendant la durée de la fièvre, peut être reprise.

D. — FORME ARTHRALGIQUE ACCOMPAGNÉE D'ANGINE.

Les signes généraux : fièvre, pouls rapide, céphalées, nausées apparaissent le septième ou le huitième jour. Le neuvième jour, l'angine rouge fait son apparition, en même temps que le malade se plaint d'une douleur dans l'une des articulations. Le plus souvent, l'arthralgie est mono-articulaire. C'est au niveau du genou qu'on l'observe presque toujours.

A l'examen de l'articulation, le plus souvent, on ne trouve que très peu de signes objectifs. Quelques craquements ; rarement une hydarthrose.

L'angine et la douleur articulaire, accompagnées d'une température élevée, persistent encore 4 ou 5 jours, quand tout rentre dans l'ordre.

Après la reprise du traitement, le malade peut présenter une nouvelle poussée de fièvre, mais cette nouvelle réaction n'est pas durable. On peut continuer le traitement sans inconvénients.

Cette forme clinique se rencontre plus fréquemment que la forme précédente, mais la :

E. — FORME ARTHRALGIQUE PURE

s'observe encore plus souvent. Nous en avons observé 3 cas sur les 36. Elle se déroule de façon analogue

à la précédente, avec la seule différence qu'ici l'angine rouge fait défaut.

Résumé.

La fièvre du neuvième jour au cours du traitement arsenical est caractérisée par :

Les phénomènes généraux :

Fièvre élevée, céphalée, vomissements, pouls rapide, dyspnée, qui apparaît en général le huitième jour après le début du traitement arsenical ;

Les phénomènes locaux :

soit une *angine rouge* ;
soit une *angine pullacée* ;
soit une arthralgie mono-articulaire (le plus souvent celle du genou) ;
soit une *arthralgie accompagnée d'une angine* ;
soit une *otite moyenne purulente* ;
soit les phénomènes généraux restent seuls, sans aucun signe de localisation.

ÉVOLUTION

Les troubles généraux, l'angine, l'arthralgie, etc. ne durent que quatre ou cinq jours, après lesquels tout rentre dans l'ordre.

Il arrive, relativement souvent, que le malade fasse une poussée de température après la première injection de 914 qui suit la disparition de l'accident,

mais elle ne dure d'habitude qu'un ou deux jours. Ces réactions thermiques sont sans gravité et ne se renouvellent qu'exceptionnellement à la suite des injections administrées ultérieurement.

PRONOSTIC

Le pronostic de la fièvre du neuvième jour au cours du traitement par les arsenicaux est absolument bénin. Les phénomènes généraux et locaux disparaissent au bout de quatre à cinq jours et le traitement arsenical peut être repris sans le moindre risque.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est en général très facile après le dixième jour.

Il ne doit pas être fixé avant, bien que la température apparaisse dans la plupart des cas dès le huitième jour, étant donné que les éruptions biotropiques du neuvième jour ont à peu près le même cortège de signes généraux. Si, le dixième jour, l'éruption n'apparaît pas, le diagnostic de la fièvre du neuvième jour s'impose.

CONDUITE A TENIR

La conduite à tenir en présence d'un malade atteint de la fièvre du neuvième jour est extrêmement simple : arrêter l'administration des arsenicaux pen-

dant la durée de la fièvre et des phénomènes généraux, afin de les voir disparaître spontanément.

Cet accident du traitement arsenical de la syphilis n'est *nullement* une contre-indication de la continuation de la cure arsenicale, que l'on doit reprendre immédiatement après la disparition de la fièvre.

Par prudence, pour la première dose, on peut répéter celle que l'on a administrée avant l'apparition des phénomènes généraux (0,45 gr. pour les injections intra-veineuses ordinairement).

Pendant la durée de la fièvre, le malade doit rester au lit. Le mettre au régime lacté.

Contre la céphalée : aspirine au pyramidon.

Contre l'angine : traitement habituel : pansements chauds et humides autour du cou, gargarismes avec un antiseptique faible (eau thymolée), badigeonnages à la glycérine iodée ou au bleu de méthylène.

Contre l'arthralgie : air chaud, compresses laudanisées, immobilisation temporaire de l'articulation dans de l'ouate. En cas d'épanchement abondant, ponctionner.

Donc le traitement palliatif suffit à lui seul à faire disparaître les accidents de la fièvre du neuvième jour.

PATHOGÉNIE

Trouver la cause de cet accident inter-thérapeutique est une question extrêmement délicate. Nous ne ferons qu'exposer les différentes théories qui essayent d'expliquer les accidents qui surviennent au cours du traitement arsenical.

Avant tout, nous donnerons avec M. Milian la définition du biotropisme, auquel nous voulons attacher, du point de vue pathogénique, la fièvre du neuvième jour.

« Il existe des cas nombreux où l'introduction de substances chimiques dans l'organisme, au lieu de tuer les parasites (nécroparasitotropisme), en activent la vitalité et la virulence (bioparasitotropisme) ; en particulier lorsque le médicament est employé à dose insuffisante.

« Chez l'homme, les doses faibles d'arsenic stimulent, alors que les doses fortes tuent ; ou encore la morphine à dose faible excite, alors qu'à dose suffisante elle endort : c'est là le biotropisme. » (Milian, *Le Biotropisme*.)

Donc l'action biotrope d'un médicament est l'exaltation de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme ; *ce qui est complètement différent d'une action toxique.*

En administrant de l'arsenic, on peut provoquer la reviviscence d'une furonculose par l'action biotrope de l'arsenic sur le staphylocoque. De même, cette réaction peut être produite avec le streptocoque (poussée d'érysipèle). Les érythèmes du neuvième jour (rubéoliformes, scarlatiniformes, etc.) sont de même origine.

L'apparition d'une manière précise de ces réactions autour du neuvième jour montre une véritable incubation fixe, comme dans les maladies infectieuses. Ce qui semble démontrer l'origine infectieuse de ces accidents.

M. Milian a observé de véritables épidémies entre

les malades de la même salle, où un érythème du neuvième jour est apparu. Un autre fait, qui semble prouver l'origine infectieuse de ces érythèmes.

L'accident de l'arsénothérapie dont nous nous occupons dans notre thèse apparaît également le neuvième jour après le début du traitement, comme nous l'avons vu. Cette fixité d'apparition doit nous faire penser à l'origine infectieuse de ces accidents ; et ceci devient indiscutable, quand l'angine rouge, l'angine pultacée, l'otite moyenne purulente, etc. s'installent.

L'arsenic agit par l'exaltation de la virulence des microbes latents, présents dans la gorge.

Le fait ne peut pas être contesté, quand un sujet est porteur de staphylocoques dans la région de la nuque depuis des années (poussées de furonculose antérieures, répétées) et que à l'occasion du traitement arsenical il présente subitement une furonculose à cet endroit. Cela est évident.

De même, un sujet, qui a déjà fait des poussées d'angine (le plus souvent on les retrouve dans les antécédents) et qui, le neuvième jour de son traitement arsenical, présente une angine rouge ou pultacée ; et comme c'est toujours le neuvième jour que l'angine apparaît, il est indiscutable que l'origine de l'angine est la même que celle de la furonculose. Ce qui est vrai pour l'angine est absolument superposable aux arthralgies et otites.

Nous avons parcouru toutes les observations du service de M. Milian depuis 1910 jusqu'en 1934. Nous n'avons trouvé qu'un nombre insignifiant d'angines apparues un autre jour que le neuvième, au cours des traitements arsenicaux. Donc nous pouvons reje-

ter la supposition d'une coïncidence produite par le hasard.

C'est le biotropisme indirect (exaltation des germes latents ; biotropisme direct : exaltation de la virulence des microbes contre lesquels on fait le traitement), qui est à l'origine de ces accidents. C'est-à-dire la reviviscence d'un microbisme latent qui, sous l'influence de l'arsenic, produit chez les uns des angines, chez d'autres des arthrites, et chez d'autres encore des otites.

Il nous reste à expliquer la pathogénie de la forme pure. Cette forme clinique doit être de même origine que les autres formes avec localisation manifeste. Dans la forme pure on n'en trouve pas. L'arsenic provoque dans ces cas-là, une réaction biotrope sans autres manifestations que fièvre, vomissements, nausées, malaises, etc. C'est-à-dire les signes d'une infection générale. Mais combien de maladies infectieuses ne présentent d'autres symptômes que ceux-là, pendant la période d'incubation ?

S'agit-il dans ces cas d'une maladie infectieuse qui avorte à la fin de la période d'incubation ? ou de phénomènes prémonitoires d'un érythème du neuvième jour, quand la maladie infectieuse avorte parce que la réaction biotrope n'a pas pu détruire complètement l'immunité de l'organisme contre ces maladies ?

Comment mieux démontrer que la cause de ces accidents est l'infection et non l'intoxication qu'en faisant observer ce fait : après la continuation du traitement arsenical, les accidents ne réapparaissent plus. Essayons de continuer l'arsenic chez un sujet présentant des signes d'intoxication : il fera des accidents

plus graves. Par contre, chez les malades qui présentent une réaction du neuvième jour nous pouvons reprendre l'arsenic sans le moindre inconvénient.

Il y a bien d'autres théories émises par des auteurs tout à fait remarquables pour expliquer les phénomènes du neuvième jour.

Passons en revue les plus importantes.

ACTION DU SPIROCHÈTE.

Dans l'opinion de plusieurs auteurs, c'est l'agent même de la syphilis qui provoque les accidents du neuvième jour.

Pour Pinkers, l'exanthème serait une variété de réactions de Herxheimer. La mort brutale d'une quantité très grande de spirilles mettrait en liberté de fortes doses de virus spécifique qui, dans le cas particulier, causerait une action hyperémique sur la peau.

L'hypothèse d'une réaction de Herxheimer nous paraît difficilement compatible avec les faits. La réaction de Herxheimer est une accentuation des phénomènes préexistants.

Or, les réactions du neuvième jour apparaissent très souvent en dehors de tout accident syphilitique. Un érythème scarlatiniforme, par exemple, au cours d'un accident syphilitique primaire, voire même chez les hérédo-luétiques.

L'existence des angines, arthrites, etc. du neuvième jour prouve la nature infectieuse des érythèmes du neuvième jour plus clairement que nulle autre. Un érythème pourrait être attribué à une origine autre que biotrope (action des virus hyperémiques sur la

peau par exemple), mais une angine pullacée, une otite à streptocoque ne pourra être attribuée à une décharge de virus.

THÉORIE TOXIQUE.

L'effet toxique proviendrait de l'arsenic, qui agirait comme poison. Pistorius a démontré que l'arsenic agit d'une façon élective sur les centres du nerf splanchnique. Cette paralysie provoquerait une stase dans les réseaux capillaires et secondairement une stase dans les réseaux veineux. Le médicament provoque une vaso-dilatation d'où abaissement de la pression, ralentissement de la circulation, hyperémie dans certains territoires sanguins ; d'où érythème.

Mais comment pourra-t-on expliquer avec cette théorie la production d'une angine ou d'une otite, qui sont certainement de même origine que les érythèmes du neuvième jour ?

Pour Chiff, les accidents du neuvième jour sont d'ordre chimique ; ils sont dus à la dialyse des substances toxiques à travers les membranes limitantes de certaines cellules.

OBSERVATIONS

OBSERVATION n° I

M^{lle} D... M..., âgée de 21 ans, entre dans le Service de M. Milian le 3 février 1933, pour une adénopathie inguinale double, ayant débutée huit jours avant. A l'examen, on constate la présence de ganglions durs, un peu sensibles, non adhérents aux plans sus- et sous-jacents.

Pigmentation brunâtre à la face interne des cuisses ; œdème moux du capuchon, avec sur le versant gauche une zone lenticulaire érythémateuse, dont l'infiltration semble être plus accentuée. A la partie interne de la petite lèvre droite, près de la fourchette, en tirant fort sur la petite lèvre, on aperçoit une érosion érythémateuse de la taille d'une pièce de deux sous, de forme ovale. Le versant antérieur semble avoir un léger bourrelet.

Au spéculum : col rouge, sans érosion, sécrétant un liquide visqueux.

En résumé : chancre syphilitique de la petite lèvre droite et du capuchon et métrite blennorragique.

Antécédents personnels : blennorragie il y a trois ans ; mal soignée. Pas de fausse couche. Réglée à 13 ans.

Examen général : pas de roséole. Foie, reins, poumons, cœur, rate, système nerveux : normaux. Muqueuses anale et buccale : normales.

Examen ultramicroscopique : négatif le 5 février 1933. B.-W. fortement positif dans le sang le 5 février.

La malade est mise au traitement arsenical le 8 février : injection intra-veineuse de 0,30 de novar. Rien d'anormal à signaler ce jour. Le 10, éruption de roséole. Le 13, injection de 0,45 de 914. Le 14, trois vomissements bilieux, frissons. Pas de démangeaisons, ni de purpura. Température à 39°5 le matin, 38° le soir. Le 15, t. à 38°2 ; *angine pultacée*. A droite, nombreuses cryptes remplies de pus avec état opalin de la muqueuse. Le 16, t. 38°5 ; amygdales : pas de changement. A partir du 17 février la température oscille entre les limites normales, aussi bien les jours des injections qu'en dehors de ces jours.

OBSERVATION n° II

M. W... R..., 26 ans, entre dans le Service le 7 février 1928 pour une éruption papulo-squameuse généralisée. Les lésions sont apparues huit jours avant. L'examen clinique démontre l'existence des syphilides papulo-squameuses, avec chancre de l'amygdale probable.

Le 9 février, injection de 0,30 gr. de novar. Rien d'anor-

mal à signaler. Le 14, 0,45 gr. Très bien supporté. Les deux jours suivants, la température reste normale. Le 17 février, t. 38°2. Le 18, 38°9 ; une *angine pultacée* se déclare. Le 19, 38°. Le 20, 37°. Le 21, injection intra-veineuse de 0,75 de novar. Immédiatement après l'injection, la température monte à 38°7, mais le soir elle redevient normale.

OBSERVATION n° III

M. B... A..., 15 ans, entre dans le Service le 13 juillet 1925 pour des lésions des organes génitaux dont le début remonte à deux mois. Il présente des syphilides du scrotum, du gland et de l'anus.

Le B.-W. pratiqué le 14 juillet est fortement positif.

Le 16 juillet, injection intra-veineuse de 0,30 de 914. Le 21, 0,45. Les deux injections sont très bien supportées. Mais le lendemain le malade est pris de céphalées violentes, d'insomnie, de toux, quelques râles bronchiques. T. 38°5. Le 23, 38°9. Le 24, 40°1. *Arthralgie du genou droit*. En même temps, *angine rouge*. Le 25, 38°5 ; les phénomènes généraux sont moins accentués. L'arthralgie, l'angine persistent encore. Le 26, la température descend au-dessous de 37° ; l'angine et l'arthralgie ont presque complètement disparu. Le 28 juillet, injection de 0,45 de 914, qui provoque une ascension brusque de la température à 40°. Le 29, 39°6. A partir du 30, tout rentre dans l'ordre et on continue le traitement sans aucun autre accident.

OBSERVATION n° IV

M. Jean M... B..., 28 ans, hospitalisé le 15 septembre 1925 pour une ulcération préputiale ayant apparu trois semaines avant. Chancre mixte du prépuce ; syphilides érosives du sillon balano-préputial. Prise de sang pratiquée le 17, montre une réaction de Wassermann positive.

Le traitement arsenical est commencé le 17 juillet. Le 23, 0,45 gr. T. 39°5 le soir. Le 24, 40°1. Céphalée. Le 25, 39°9. Le 26, 40° ; *angine pultacée*. Gorge rouge

avec enduit pultacé. Le 27, 37°2. La gorge est un peu rouge encore. Mais, à partir du 28, tout rentre dans l'ordre et on continue la cure arsenicale sans inconvénient.

OBSERVATION n° V

M. G... F..., 21 ans, garçon de café, hospitalisé le 24 octobre 1925 pour une lésion de l'anus, dont le début remonte à vingt jours.

L'examen clinique permet de faire le diagnostic de chancre anal syphilitique, confirmé par l'examen ultramicroscopique.

Le B.-W. pratiqué le 26 octobre est positif. Le 28, 0,30 de novar. Le 2 novembre, 0,45. Le 3, 37°8. Le 4, 38°4. Légère rougeur de la gorge. Le 6, la température est descendue au-dessous de 37°. L'angine a disparu.

OBSERVATION n° VI

M. K... B..., 54 ans, chauffeur, hospitalisé le 21 mars 1927 pour une lésion de la jambe gauche. On fait le diagnostic de parakératose en nappe et segmentaire de la jambe gauche chez un syphilitique. En effet, il s'agit d'un malade qui a été soigné déjà pour la syphilis à l'âge de 34 ans par le cyanure de mercure, mais jamais par l'arsenic.

Le B.-W. est négatif le 21 mars.

Le 26 mars, injection intra-veineuse de 0,30 gr. de novar. Le 1^{er} avril, on répète la même dose. Le 2, 40°2. Le 3, 38°9. Le 4, 37°9. Douleurs à la face antérieure de la jambe malade. Frissons. Le 5, *arthrite du coude droit*, qui est rouge, tuméfié, douloureux. Les 6, 7 et 8, pas de fièvre, mais les phénomènes généraux persistent. Il se produit une fistulisation au niveau du coude droit, laissant échapper un pus septique, très riche en diplocoques et streptocoques à courtes chaînettes. Le 9 avril, le coude est moins tuméfié, œdématié. La température reste au-dessous de 37°. Le 11, administration de 0,30 de novar. La température monte à 40° ; mais à partir du lendemain elle redevient normale.

OBSERVATION n° VII

M^{lle} D... S..., 24 ans, femme de chambre, hospitalisée pour des lésions vulvaires le 16 mai 1933. Les lésions ont apparu trois semaines avant. On fait le diagnostic de syphilides érosives vulvaires. Le B.-W. et l'examen ultra-microscopique sont positifs.

Injection intra-veineuse de 0,30 gr. de novar le 19 mai. Le 23, 0,45. Le 28, la température monte à 38°5 et fait de grandes oscillations, pour redevenir normale le 5 juin. Le 28 mai, donc neuf jours après le début du traitement, la malade est prise de céphalées violentes, de nausées et de vomissements. Le lendemain apparaît un écoulement par l'oreille gauche, provenant d'une *otite moyenne*. L'écoulement disparaît une semaine plus tard et la cure arsenicale peut être continuée sans le moindre inconvénient.

OBSERVATION n° VIII

M^{me} K..., âgée de 22 ans, vient consulter parce qu'elle a eu un rapport suspect. A l'examen, on trouve une érosion dans le sillon séparant la grande et la petite lèvre gauche, érosion ayant un diamètre de 3-4 millimètres, sans bords, nettement limitée, ronde, qui est en voie de cicatrisation. On trouve un petit ganglion sus-épitrochléen droit. Au spéculum, on trouve une rougeur diffuse du col. Wassermann fortement positif.

La malade est très obèse et n'a pas de veines susceptibles de se prêter à des injections intra-veineuses.

La malade reçoit une injection de bivatol. Elle dit être obligée de quitter Paris au bout de quatorze jours, pour rejoindre son mari à New-York, et demande d'être blanchie jusqu'à cette date. Le lendemain de l'injection de bivatol, la malade reçoit une injection intra-musculaire de sulfarsénol (0,36). Deux jours après, 0,60 de sulfar. Le septième jour, 0,84.

Exactement neuf jours après le début du traitement arsenical, la malade se plaint de maux de tête, de frissons et d'une douleur très intense au moment des déglu-

titions. Température 39°5, les amygdales sont couvertes d'un enduit blanchâtre. La malade se plaint de douleurs articulaires. Les deux jours qui suivent, les symptômes restent stationnaires. Le treizième jour, tous les signes ont disparu. Le quatorzième jour, la malade part pour New-York, emportant un mot de recommandation à l'un de nos amis, docteur en médecine à New-York, à qui nous expliquons qu'il s'agit d'un cas de fièvre biotropique du neuvième jour, accompagnée d'angine et de rhumatismes articulaires. Nous lui demandons de continuer le traitement mixte (sulfar et bivitol). Deux mois après, notre confrère nous communiquait avoir suivi nos instructions. Il nous informait que la malade avait bien supporté la cure arsenicale. Son Wassermann était devenu négatif.

OBSERVATION n° IX

M^{me} V..., âgée de 26 ans, vient consulter pour des maux de tête. Elle a fait une fausse couche ; elle a perdu un enfant en bas âge de méningite. A l'examen, on trouve quelques stigmates de syphilis héréditaire. La prise de sang révèle un Wassermann fortement positif. Le mari demande de faire un traitement spécifique dissimulé. On commence un traitement par l'acétylarsan. Le dixième jour après le début du traitement, la malade présente une température de 40°, des vomissements, des maux de tête. La gorge est très rouge, les amygdales sont tuméfiées, couvertes d'une membrane blanche. L'angine dure une semaine, pendant laquelle on laisse la malade au repos. Le traitement peut être repris sans inconvénient.

(Les injections d'acétylarsan sont administrées trois fois par semaine.)

CONCLUSIONS

I. — Il existe au cours des traitements arsenicaux, qu'ils soient buccaux ou par injections, une fièvre du neuvième jour, pouvant aller jusqu'à 40°, non accompagnée d'éruption.

II. — Par l'étude clinique, on retrouve en général la cause de cette fièvre : soit une angine rouge ou pul-tacée, soit une arthrite, soit une otite.

III. — L'existence de ces fièvres infectieuses du neuvième jour renforce la théorie infectieuse biotro-pique des érythèmes du neuvième jour, observés dans les mêmes conditions.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- CHABANNIER-BLETON. — Polyarthrite au cours du traitement par les arsénobenzols. *Soc. Biol.*, 13 octobre 1918.
- CHIFFE (Paul). — La genèse des érythèmes post-salvarsaniques. *Annales des maladies vénériennes*, mai 1921, p. 221.
- DANYSZ. — Les arsénobenzènes dans l'organisme. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXI, n° 3, mars 1917.
- EHRlich. — Chimiotherapie der Spirillosen, p. 114. Berlin, Julius Springer, 1910.
- EMERY et MORIN. — Accidents des arsénobenzènes et anaphylaxie. *Paris Méd.*, n° 4, 24 janvier 1920, p. 80.
- FLANDIN. — Les réactions thermiques consécutives aux injections intra-veineuses. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 février 1928, p. 296.
- GOUGEROT. — Traitement de la syphilis en clientèle.
- JAUSION, PAGÈS (F.), SOLEIL (A.). — Le photobiotropisme.
- LACAPÈRE. — Quelques accidents dus à la toxicité de certains échantillons arsenicaux. *Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 10 octobre 1919.
- LEREBOULLET-JOANON. — Immunisation spontanée contre certains germes spécifiques. *Paris Médical*, 30 mai 1925.
- LEREDDE. — Les accidents du 606. *Soc. Derm.*, 7 déc. 1911, p. 449.

- MILIAN. — Syphilis. Réaction de Herxheimer, biotropisme microbien. *Paris Médical*, 31 juillet 1920, p. 91.
- *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 octobre 1919, p. 1055.
- *Paris Médical*, 11 août 1917, p. 131.
- Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour. *Revue de Médecine*, 1920, n° 4.
- Précautions nécessaires à l'administration du 606. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 novembre 1911, p. 388.
- La réaction de Herxheimer. *Paris Médical*, 15 novembre 1913.
- PETYES, GRATIOT et COTTU. — Accidents dus au novarsénobenzol. *Journal de Médecine de Bordeaux*, octobre 1918.
- RAVAUT, WEISSENBACH. — *Gazette des Hôpitaux*, 14 février 1911, p. 253.
- SPITZER (M^{me}). — Deux observations.
- THIBIERGE. — Deux cas d'accidents graves avec éruptions cutanées. *Soc. Méd. des Hôp.*, 24 novembre 1911, p. 407.
- ZIELER. — Zur Frage der Idiosynchrasié gegenüber Salvarsan. Insbesondere sind Hautimpfungen mit Salvarsanlösungen zur Feststellung einer vorhandenen Idiosynchrasié brauchbar. *Münch. Med. Woch.*, 23 juin 1912, p. 1641.

